



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATEZOLIZUMAB

INDICAȚIE: în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 \geq 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Data depunerii dosarului

03.11.2020

Numărul dosarului

17448

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC32

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația terapeutică evaluată): 3 septembrie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Deutschland

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	840 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Flacon 14 ml concentrat conține atezolizumab 840 mg

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	12701,74 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	12701,74 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a <i>PD-L1</i> $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.	Doza recomandată de Tecentriq este de: <ul style="list-style-type: none">• 840 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de două săptămâni, sau• 1680 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de patru săptămâni. <u>Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel în tratament de linia 1 pentru TNBC metastazat</u> Doza recomandată de Tecentriq este de 840 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, urmată de administrarea de 100 mg/ m ² nab-paclitaxel. În fiecare ciclu de 28 zile, Tecentriq trebuie administrat în zilele 1 și 15, iar nab-paclitaxel trebuie administrat în zilele 1, 8 și 15.	Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Pentru TNBC, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.



2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Medicamentul cu DCI Atezolizumab și DC Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia pentru Transparență pentru indicația: „*Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 \geq 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică*„. Raportul tehnic a fost publicat pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale și cuprinde avizul nefavorabil rambursării medicamentului atezolizumab acordat în data de 20 martie 2020.

Beneficiul terapeutic cu atezolizumab rezultat în urma evaluării a fost considerat a fi **insuficient**.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* a fost publicat la data de 1 iulie 2020 raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Atezolizumab, cu nr. ta 639.

Avizul Comitetului de evaluare a fost **pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP**.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 9 octombrie 2020 raportul de evaluare a medicamentului Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Raportul având nr. SMC2267 prezintă **avizul favorabil rambursării medicamentului atezolizumab, fără restricții față de RCP** Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) a publicat în decembrie 2019 raportul de evaluare nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator în asociere cu nab-paclitaxel pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți



adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

G-BA a publicat în 2 aprilie 2020 raportul de evaluare aferent medicamentului atezolizumab în indicația de la pct 1.9. Acesta demonstrează un **indiciu de beneficiu suplimentar necuantificabil** față de comparator, fără restricții comparativ cu RCP pentru indicația menționată la punctul 1.9.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul Atezolizumab este compensat în **10** state din cele 27 membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Danemarca, Grecia, Italia, Slovenia, Suedia, Germania, Finlanda, Letonia și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

La data întocmirii acestui raport, în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, nu sunt incluse medicamente cu indicația terapeutică „*cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.*„. Prin urmare, terapia suportivă reprezintă singura opțiune de tratament compensată pentru această categorie de pacienți.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform unui articol publicat de către Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., Hanna W.M., Kahn H.K., Sawka C.A., et al. „*Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*„, în studiile clinice care au inclus pacienți cu cancer mamar triplu negativ și pacienți cu alte tipuri de cancer mamar, supraviețuirea mediană a fost de 9 luni.

Conform datelor din Globocan 2018, incidența anuală a cancerului mamar în România este de 9629 de cazuri. Cancerul mamar triplu negativ (TNBC) reprezintă aproximativ 15% din toate cancerurile mamare. Este caracterizat prin absența expresiei receptorilor estrogenici (ER), receptorilor de progesteron (PR) și receptorului 2 al factorului de



creștere epidermal uman (HER2). În pofida definiției sale simple, este o categorie de cancer mamar morfologică, genetică și clinică eterogenă.

Supraviețuirea mediană pentru femeile cu cancer mamar metastatic triplu negativ este mai mică de un an și aproape toate mor din cauza acestei bolii, în ciuda chimioterapiei sistemice agresive și toxice.

Receptorul programat al morții celulare-1 (PD-1) este un inhibitor al punctului de control imun, care este exprimat pe suprafața celulelor cu efect imun. Este activat în principal de ligandul său (PD-L1) care poate fi exprimat de toate celulele umane. Calea PD-1/PD-L1 joacă un rol subtil în menținerea toleranței periferice a limfocitelor T și reglarea inflamației.

Deoarece majoritatea beneficiilor au fost observate la pacienții PD-L1-pozitivi, PD-1/PD-L1 poate fi un biomarker promițător pentru a prezice capacitatea de reacție a cancerului de sân la blocarea punctului de control PD-1/PD-L1.

La pacienții cu cancer mamar metastatic triplu negativ (mTNBC), opțiunile de tratament bazate pe abordări terapeutice recomandate de ghidul NCCN (National Comprehensive Cancer Network) și ghidul ESO-ESMO (European School of Oncology-European Society for Medical Oncology 2018) pentru cancerul de sân metastatic (MBC) au fost în principal chimioterapii.

În particular, antraciline, taxani, capecitabina, săruri de platina și mai recent, eribulin sunt utilizate în mod obișnuit ca monoterapie sau în combinație cu alți agenți dar și ca brațe standard/de control în studiile de înregistrare a agenților noi/de investigație pentru TNBC.

Antracilinele și taxanii sunt amândoi recomandați, cu excepția cazului în care sunt contraindicați, ca tratamente de primă linie (1L) pentru pacienții care nu au primit anterior acești agenți ca tratament neoadjuvant sau adjuvant. Eficacitatea antraciclinelor în mTNBC a fost dedusă din studiile anterioare care au implicat pacienți cu cancer mamar metastatic în care subpopulația TNBC nu a fost definită în mod distinct (mai ales din cauza absenței raportării statusului HER2). În comparație cu taxanii, antracilinele nu au demonstrat beneficiul supraviețuirii globale (OS) în mTNBC.

A fost efectuată o revizuire sistematică a literaturii pentru a examina eficacitatea clinică a opțiunilor de tratament pentru cancerul mamar metastatic triplu negativ pe baza recomandărilor ghidurilor NCCN și ESMO. Deoarece datele privind eficacitatea antraciclinelor nu sunt disponibile la populația mTNBC, iar antracilinele și taxanii sunt în general considerați la fel de eficienți, antracilinele nu sunt discutate în continuare în această revizuire. În 2019 au fost publicate datele unei meta-analize a subgrupurilor de pacienți cu cancer mamar metastatic triplu negativ (mTNBC). Din trei studii de fază III cu chimioterapie cu un singur agent în linia 1 de cancer mamar metastatic s-a raportat o rată de răspuns obiectiv (ORR) de 23%, o supraviețuirea globală mediană (OS) de 17,5 luni și o supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) de 5,4 luni. În două analize de subgrup dintr-un studiu de fază III și



un studiu de fază II (n = 40 fiecare), durata medie a răspunsului (DOR) la chimioterapia de 1L pentru mTNBC a fost de 4,4-6,6 luni; prin urmare, răspunsurile nu au fost durabile.

Ultimii ani au adus începutul unei schimbări semnificative în abordarea cancerului mamar avansat triplu negativ, recunoscând că atât din punct de vedere clinic, cât și molecular, aceasta nu reprezintă doar o singură afecțiune, ci mai multe. Pentru majoritatea pacienților, chimioterapia rămâne o opțiune de tratament sistemic neinvestigațional disponibilă pentru cancerul mamar avansat triplu negativ. Cu toate acestea, imunoterapia a apărut ca o opțiune în prima linie pentru cei cu *PD-L1* $\geq 1\%$ în celulele immune .

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Atezolizumab este singurul anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 (IgG1) aprobat EMA modificat la nivelul regiunii Fc, care se leagă direct de PD-L1 și creează o blocadă dublă a receptorilor PD1 și B7.1, contracarând astfel inhibarea mediată pe calea PD-L1/PD-1 a răspunsului imunitar și reactivând răspunsul imun antitumoral, fără a induce citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi. Atezolizumab nu influențează interacțiunea PD-L2/PD-1, permițând semnalelor inhibitorii mediate pe calea PD-L2/PD-1 să persiste.

Studiul IMpassion130 (WO29522) este un studiu clinic de fază III, internațional, multicentric, randomizat, cu două brațe, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea și siguranța atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel, la pacienții cu cancer mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Obiectivele primare ale acestui studiu, de evaluare a eficacității, au fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) evaluată de investigator conform criteriilor RECIST v.1.1 în cadrul populației ITT și la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ și supraviețuirea generală (OS) evaluată inițial în cadrul populației ITT. Dacă supraviețuirea generală în cadrul populației ITT se dovedește semnificativă se va testa și la subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 pozitivă.

Principalele obiective secundare de evaluare a eficacității au fost reprezentate de comparațiile dintre cele două brațe de tratament privind: rata de răspuns obiectiv (ORR) și durata răspunsului (DoR) evaluate utilizând criteriile RECIST v.1.1.



➤ Analiza obiectivelor primare:

PFS - durata mediană a supraviețuirii fără progresia bolii în populația cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ a fost semnificativ ameliorată cu 2.5 luni în brațul de studiu care a primit tratament cu atezolizumab + nab-paclitaxel comparativ cu brațul de control care a primit tratament cu placebo + nab-paclitaxel (7,5 luni comparativ cu 5 luni cu $P < 0.001$), ceea ce indică o reducere a riscului de progresie a bolii de 38% (HR = 0.62, IC 95% [0.49–0.78], $P < 0.001$) în brațul de studiu comparativ cu brațul de control.

OS - Analiza preliminară de supraviețuire generală (OS) în populația ITT, indică o mediană de supraviețuire generală (OS) de 21,3 luni pentru atezolizumab + nab-paclitaxel față de 17,6 luni pentru placebo + nab-paclitaxel. Recent, aceste date au fost actualizate, arătând o diferență de supraviețuire generală de 7 luni în populația pozitivă PD-L1 tratată cu atezolizumab + nab-paclitaxel comparativ cu placebo + nab-paclitaxel.

➤ Analiza obiectivelor secundare:

ORR - Rata de răspuns obiectiv în subgrupul de pacienți PD-L1-pozitivi a fost de 58,9% în brațul de studiu (atezolizumab – nab-paclitaxel) și 42,6% în brațul de control (placebo-nab-paclitaxel); un total de 10,3% dintre pacienții din grupul atezolizumab-nab-paclitaxel au avut un răspuns complet, comparativ cu 1,1% dintre cei din grupul placebo-nab-paclitaxel.

DoR – Durata medie a răspunsului în subgrupul PD-L1 pozitiv a fost de 8,5 luni în grupul cu atezolizumab – nab-paclitaxel și 5,5 luni în grupul cu placebo-nab-paclitaxel.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform publicației de pe site-ul Orphanet intitulată „List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order 2020”, cancerul mamar triplu negativ nu reprezintă una dintre afecțiunile încadrate ca boală rară.

Precizări DETM

Prin comunicatul emis în data de 01.10.2020, EMA prin CHMP reamintește medicilor să folosească Tecentriq (atezolizumab) numai în combinație cu nab-paclitaxel și nu cu paclitaxel convențional atunci când tratează pacienții cu cancer de sân triplu negativ local avansat sau metastatic care nu poate fi îndepărtat chirurgical. Sfaturile EMA urmează publicării rezultatelor studiului IMpassion131, în care nu s-a demonstrat că Tecentriq în combinație cu paclitaxel convențional a încetinit progresia bolii sau a redus rata de deces la acești pacienți.



5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic insuficient	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. SMC - avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP Tecentriq	15
2.2. G-BA - raport publicat cu aviz pozitiv, indiciu de beneficiu suplimentar necuantificabil față de comparator , fără restricții comparativ cu RCP Tecentriq	15
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 10 țări	20
3. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	70



6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Atezolizumab întrunește punctajul de includere **condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Atezolizumab cu indicația: „*Tecentriq, în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 \geq 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.* „.

Raport finalizat la data de : 12.04.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU